

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-12-17-22

ЭФФЕКТ ЭСЦИТАЛОПРАМА В КОМБИНАЦИИ С ВИТАМИНОМ D₃ НА ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И УРОВЕНЬ BDNF В ГИППОКАМПЕ ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Ю. О. Федотова^{1, 2}, Д. А. Бараненко²

Оценивали эффекты эсциталопрама (10 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки, в течение 4 недель) и витамина D₃ (5 мг/кг, подкожно, 1 раз в сутки, в течение 4 недель) при комбинированном введении взрослым самкам крыс через 12 недель после овариоэктомии (ОЭ) в отношении поведенческих нарушений, индуцированных хроническим умеренным непредсказуемым стрессом в течение 4 недель. Для оценки уровня ангедонии, депрессивно-подобного поведения и двигательной активности использовали следующие методы: тест предпочтения сахарозы, тест Порсолта и тест “Открытое поле”, соответственно. С помощью иммуноферментного анализа определяли концентрации кортикостерона и 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови, уровень нейротрофического фактора BDNF в гомогенате гиппокампа. Хроническое введение эсциталопрама в комбинации с витамином D₃ снижало уровни ангедонии и депрессивно-подобного поведения на 15 %, $p = 0,05$, а также уменьшало уровень кортикостерона в крови на 23 %, $p = 0,05$ и повышало уровень BDNF в ткани гиппокампа на 29 %, $p = 0,05$, по сравнению с показателями ОЭ самок, получавших только эсциталопрам.

Ключевые слова: эсциталопрам; витамин D₃; депрессия; овариоэктомия; BDNF; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяют участию дефицита витамина D в патогенезе психо-эмоциональных расстройств у женщин в перименопаузальный и постменопаузальный периоды жизни [4, 14]. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D₃ может выступать одним из существенных факторов в возникновении различных патологических нарушений со стороны центральной нервной и репродуктивной систем у женщин [3, 9].

Установлено, что витамин D оказывает разнообразное влияние на центральную нервную систему [6]. Он изменяет синтез нейротрофинов и нейромедиаторов, обладает способностью поддерживать внутриклеточный гомеостаз Ca²⁺ оказывать нейропротекторный эффект, а также предотвращать окислительное повреждение нейронов [6]. При этом, клинические исследования указывают на чрезвычайно низкий уровень 1,25-(ОН)₂-D₃ в сыворотке крови перименопаузальных и постменопаузальных женщин разного возраста [10]. Существуют клинические данные о наличии определенной взаимосвязи между уровнем витамина D в организме и степенью тяжести аффективных расстройств у пациенток в пери- и постменопаузальные периоды [3, 4, 7], а также обнаружена эффективность

дополнительного приема витамина D₃ на снижение выраженности проявления тревожно-депрессивных симптомов у женщин с уже диагностированным аффективным расстройством [3]. Полагают, что эффективность терапии витамином D₃ может быть обусловлена его способностью влиять на функциональную активность серотонинергической системы головного мозга, которая нарушена, вследствие дефицита эстрогенов в организме женщин в перименопаузальном периоде [4, 15].

В наших предыдущих клинико-экспериментальных исследованиях была выявлена существенная роль витамина D₃ в коррекции тревожно-депрессивных расстройств как в условиях экспериментальной менопаузы у самок крыс разного возраста, так и у перименопаузальных женщин различных возрастных групп, без наличия в их анамнезе психиатрического клинического диагноза “аффективное расстройство” [1, 2, 7]. Кроме того, недавно нами были установлены выраженное снижение ангедонии и депрессивности при введении витамина D₃ самкам крыс, подвергнутых овариоэктомии (ОЭ), в условиях хронического умеренного непредсказуемого стресса (ХНУС) и антидепрессивные эффекты витамина D₃ на модели ХНУС у самок крыс экспериментальной менопаузой [11].

На основании данных многочисленных клинических исследований, включая ранее опубликованные нами работы, можно предполагать, что низкий уровень витамина D₃ у женщин в период перименопаузы может являться дополнительным провоцирующим фактором в возникновении аффективных расстройств [3, 4, 15]. В связи с этим, научная основа настоящего

¹ ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова, Россия, 199034 Санкт-Петербург, Наб. Макарова, 6.

² Международный Научный Центр “Биотехнологии третьего тысячелетия” Университета ИТМО, Россия, 197101, Санкт-Петербург, Кронверский просп. 46.

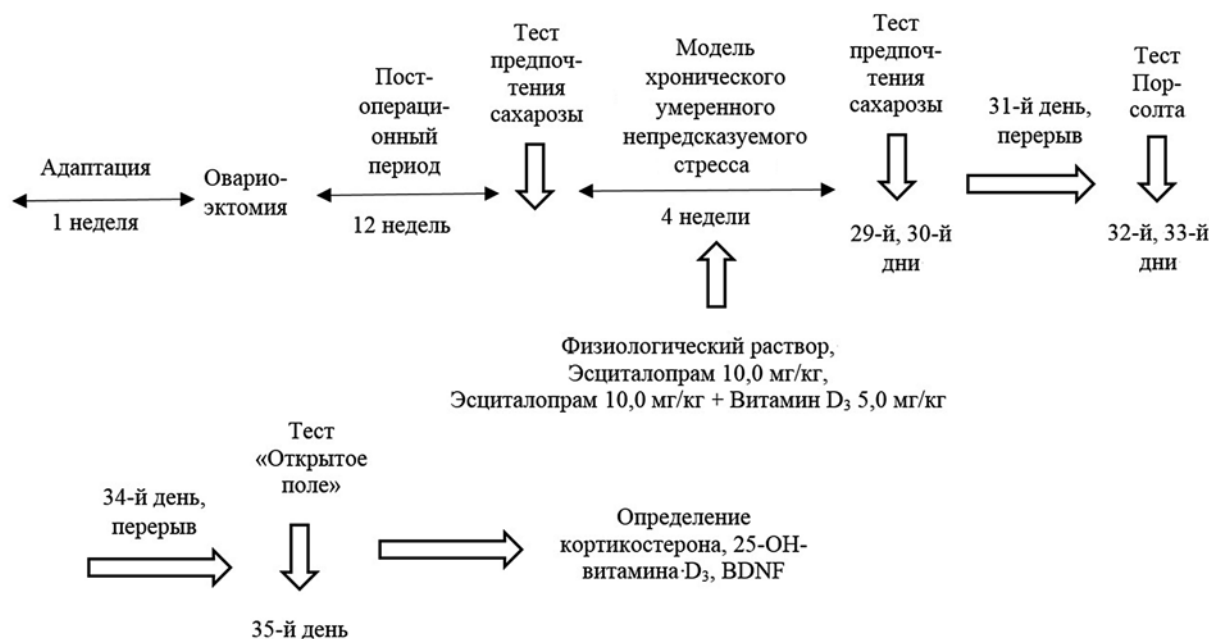


Рис. 1. Схема проведения эксперимента.

исследования определяется сформулированной нами оригинальной гипотезой о том, что низкий уровень витамина D у женщин в период перименопаузы может являться тем дополнительным провоцирующим фактором в возникновении аффективных состояний. Отсутствие коррекции уровня витамина D у перименопаузальных женщин может усугублять тяжесть и характер течения аффективных расстройств депрессивного спектра, а также замедлять и ослаблять эффективность стандартной фармакотерапии с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке влияния эсциталопрама, относящегося к СИОЗС, при самостоятельном применении и в комбинации с витамином D₃ у ОЭ крыс в условиях индуцированного экспериментального аффективного расстройства на параметры депрессивно-подобного поведения. Параллельно оценивали действие изучаемой комбинации препаратов на содержание кортикостерона, 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови и уровень BDNF в гиппокампе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 50 половозрелых самках крыс линии Вистар из питомника «Рапполово» (Санкт-Петербург, Россия) в возрасте 3 мес, массой 180 – 200 г. Всех животных содержали в виварии в условиях 24 ч светового режима, контролируемой температуры (22 ± 2 °C) и влажности (65 ± 10 %) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму. Эксперименты проводили в первой половине дня (10:00 – 13:00) с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. При осуществле-

нии данной работы выполнены общие требования «Правил лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России № 708н от 23.08.2010 г. и Европейской конвенции (Directive 2010/63/EU of 22 September 2010).

Все субстанции были получены от компании Sigma (США). Витамин D₃ (холекальциферол) вводили в дозе 5 мг/кг, подкожно, доза подобрана согласно результатам наших предыдущих исследований [12, 13]. В качестве растворителя для холекальциферола использовали раствор, содержащий дистиллированную воду и 95 % этиловый спирт, процентная доля которого в полученном растворе составляла 2 %. Эсциталопрам растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентриально в дозе 10 мг/кг [15]. В предварительных исследованиях было выявлено, что поведенческие параметры крыс, получавших растворитель для витамина D₃, а также физиологический раствор для эсциталопрама не различаются между собой (данные не приведены). Поэтому, в нашем исследовании в качестве растворителя для контрольной группы крыс использовали физиологический раствор (0,9 % раствор NaCl).

Фармакологические вещества вводили в объеме 0,1 мл на крысу массой 200 г. Контрольным крысам вводили такое же количество растворителя. Все вещества вводили в течение 28 сут на фоне протокола модели ХНУС и далее на протяжении проведения поведенческих тестов. Схема эксперимента представлена рис. 1.

ОЭ самок крыс проводили согласно общепринятой методике [8, 12]. Через 3 мес (прооперированные животные находились в своих домашних клетках) после операции осуществляли протокол модели ХНУС в те-

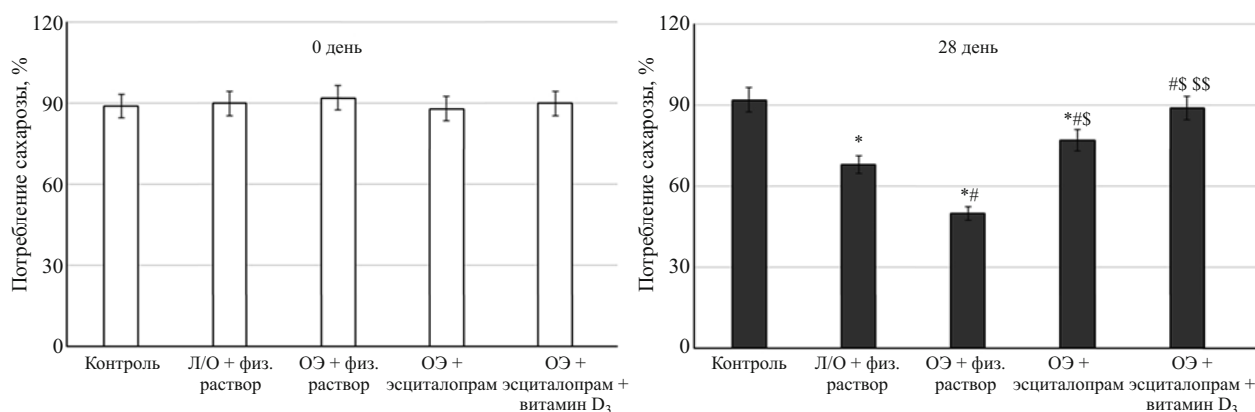


Рис. 2. Влияние эсциталопрама и его комбинации с витамином D₃ на проявления ангедонии (тест предпочтения сахарозы) у крыс с моделью хронического умеренного непредсказуемого стресса.

чение 28 сут. В качестве стрессорных факторов использованы: водная депривация (24 ч), пищевая депривация (24 ч), мокрая подстилка (24 ч), наклон клетки 45° (24 ч), непредсказуемый шок (15 мА, 10 с, продолжительность 20 мин), инвертированный световой режим “день/ночь” (24 ч), холодная вода (4 °С, 5 мин), теплая вода (45 °С, 5 мин), и клипирование хвоста (1 мин, 1 см от конца хвоста) [12].

Для выполнения поведенческих тестов крыс случайным образом разделили на 5 групп по 10 особей в каждой: 1-я группа — контрольные ложнопериованные (Л/О) самки, получавшие физиологический раствор (0,9 % раствор NaCl) без ХНУС (нестрессированные контрольные самки), 2-я группа — Л/О самки с ХНУС, получавшие физиологический раствор, 3-я группа — ОЭ самки с ХНУС, получавшие физиологический раствор, 4-я группа — ОЭ самки с ХНУС, получавшие эсциталопрам, 5-я группа — ОЭ самки с ХНУС, получавшие эсциталопрам в комбинации с витамином D₃.

Влияние комбинации эсциталопрама с витамином D₃ на ангедонию и депрессивноподобное поведение у животных оценивали в тесте предпочтения сахарозы и в тесте Порсолта, соответственно [12]. При этом, тест предпочтения сахарозы выполнялся дважды: до начала протокола ХНУС и после окончания протокола этой модели, т.е. на 29-й день эксперимента. На 30-й день эксперимента в тесте предпочтения сахарозы регистрировали процент потребления сахарозы. Расчет потребления сахарозы рассчитывали по следующей формуле [12]:

$$\% \text{ Потребления сахарозы} = \frac{\text{Потребление сахарозы (мл)}}{\text{Потребление сахарозы (мл)} + \text{Потребление воды (мл)}} \cdot 100 \%$$

Через 1 день после выполнения теста предпочтения сахарозы (на 32-й день эксперимента) в тесте Порсолта регистрировали следующие параметры: время неподвижности, время активного плавания и время пассивного плавания [8, 12]. Через день после заверше-

ния теста Порсолта (т.е. на 35 день эксперимента) оценивали влияние исследуемых веществ на двигательную и исследовательскую активность животных, а также на груминговый компонент поведения крыс в тесте “Открытое поле” в течение 3 мин также на 29 день эксперимента после завершения процедуры ХНУС [12]. После завершения теста “Открытое поле” у экспериментальных групп животных оценивали уровень кортикостерона и 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови, а также содержание BDNF в гомогенатах гиппокампа с помощью соответствующих тест-наборов *in vitro* методом ELISA (CusabioBiotechCo, Китай). Для определения уровня BDNF в гомогенатах гиппокампа предварительно проводили пробоподготовку с использованием лизирующего буфера и последующим центрифугированием (12000 g, 15 мин, 4 °С) [12]. Все измерения проводили с использованием автоматического анализатора (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа one-way ANOVA тестом с использованием LSD post-hoc тестом с помощью пакета программ Statistica for Windows 11.0. Различия между значениями при $P < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спустя 28 дней после проведения протокола модели ХНУС у Л/О самок, получавших физиологический раствор, наблюдали снижение потребления сахарозы в тесте предпочтения сахарозы и уменьшение двигательной активности в тесте “Открытое поле”, повышение уровня депрессивно-подобного поведения в тесте Порсолта, по сравнению с контрольными Л/О крысами без модели ХНУС ($p < 0,05$, рис. 2 и 3, таблица). У ОЭ самок с моделью ХНУС, получавших физиологический раствор, регистрировали еще более выраженное уменьшение потребления сахарозы, снижение двигательной и исследовательской активности и уве-

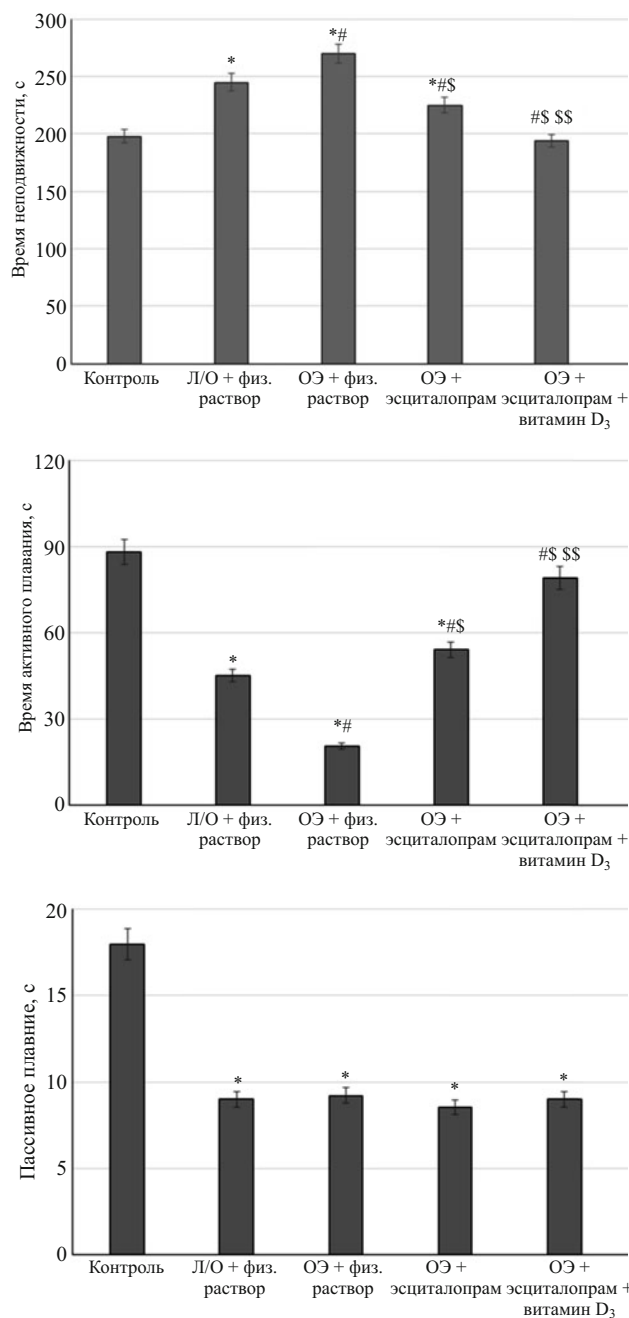


Рис. 3. Влияние эсциталопрама и его комбинации с витамином D₃ на проявления депрессивно-подобного поведения овариэктомированных крыс с ХНУС

Примечание: * $p < 0,05$, статистически значимые различия от показателей крыс группы контроль, # $p < 0,05$, статистически значимые различия от Л/О самок с ХНУС, S $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ крыс с ХНУС, SS $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ самок с ХНУС, получавших эсциталопрам. Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 10$.

личение степени депрессивно-подобного поведения, по сравнению с контрольными Л/О крысами без ХНУС и Л/О крысами, подвергнутых ХНУС ($p < 0,05$, рис. 2 и 3, таблица). Введение эсциталопрама ОЭ самкам в модели ХНУС приводило к увеличению уровня потребления сахарозы, двигательной и исследователь-

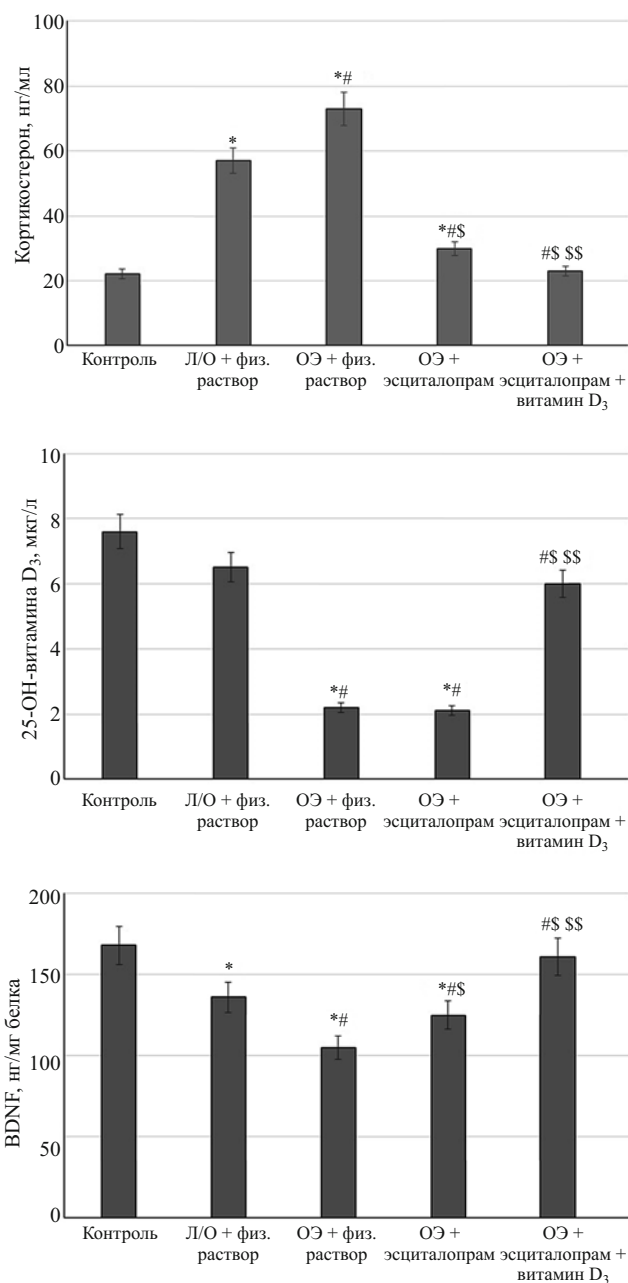


Рис. 4. Влияние эсциталопрама и его комбинации с витамином D₃ на концентрацию кортикостерона и 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови и уровень BDNF в гомогенатах гиппокампа овариэктомированных крыс, перенесших хронический непредсказуемый умеренный стресс.

Примечание: * $p < 0,05$, статистически значимые различия от показателей крыс группы контроль, # $p < 0,05$, статистически значимые различия от Л/О самок с ХНУС, S $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ самок с ХНУС, SS $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ самок с ХНУС, получавших эсциталопрам. Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 10$.

ской активности, а также снижению степени депрессивно-подобного поведения по сравнению с ОЭ и Л/О самками на модели ХНУС, но не достигало показателей контрольной группы Л/О крыс без ХНУС ($p < 0,05$, рис. 2 и 3, таблица). Сочетанное введение эсциталопрама и витамина D₃ ОЭ самкам с моделью

Влияние эсциталопрама и его комбинации с витамином D₃ на двигательную и исследовательскую активность овариоэктомированных самок крыс на модели непредсказуемого умеренного хронического стресса (тест "Открытое поле" в течение 3 мин)

Группы животных	Двигательная активность		Исследовательская активность	Груминг
	перемещение	вставание		
Контроль	63,2 ± 2,8	13,5 ± 0,5	3,0 ± 0,6	2,1 ± 0,6
Л/О + ХНУС	46,6 ± 3,9*	7,0 ± 0,5*	1,5 ± 0,8*	2,2 ± 0,5
ОЭ + ХНУС	35,8 ± 2,7*#	4,1 ± 0,4*#	0,8 ± 0,5*#	2,0 ± 0,4
ОЭ + ХНУС + эсциталопрам	55,4 ± 2,4*#§	9,2 ± 0,6*#§	2,2 ± 0,2*#§	2,4 ± 0,3
ОЭ + ХНУС + эсциталопрам + витамин D ₃	68,1 ± 2,6*#§§	14,2 ± 0,8*#§§	3,3 ± 0,2*#§§	2,5 ± 0,4

Примечание: * $p < 0,05$, статистически значимые различия от показателей крыс группы контроль; # $p < 0,05$, статистически значимые различия от Л/О самок с ХНУС; § $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ самок с ХНУС; §§ $p < 0,05$, статистически значимые различия от ОЭ самок с ХНУС, получавших эсциталопрам. Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 10$.

ХНУС полностью восстанавливало уровень потребления сахарозы, двигательной и исследовательской активности, а также устраняло признаки депрессивно-подобного поведения, по сравнению с ОЭ самками с ХНУС, получавшими эсциталопрам или физиологический раствор, а также с Л/О самками с ХНУС ($p < 0,05$, рис. 2 и 3, таблица). Необходимо отметить, что данные поведенческие показатели у ОЭ самок с ХНУС, получавших эсциталопрам в комбинации с витамином D₃, не отличались от таковых в контрольной группе Л/О животных без ХНУС.

С помощью иммуноферментного анализа было установлено, что у Л/О самок с ХНУС, получавших физиологический раствор, был выявлен высокий уровень кортикостерона в сыворотке крови и низкий уровень BDNF в гомогенате гиппокампа, по сравнению с контрольными Л/О крысами без ХНУС ($p < 0,05$, рис. 3).

У ОЭ самок, перенесших ХНУС, получавших физиологический раствор, было обнаружено повышение концентрации кортикостерона в крови, а также снижение уровня 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови и содержания BDNF в гиппокампе, по сравнению с контрольными Л/О крысами без ХНУС и Л/О крысами с ХНУС ($p < 0,05$, рис. 4). Введение эсциталопрама ОЭ самкам, перенесшим ХНУС приводило к снижению концентрации кортикостерона и увеличению уровня BDNF, по сравнению с ОЭ и Л/О самками с ХНУС, но не достигало показателей контрольной группы Л/О крыс без ХНУС ($p < 0,05$, рис. 4). Сочетанное введение эсциталопрама и витамина D₃ ОЭ самкам с ХНУС полностью нормализовало уровень кортикостерона и 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови, а также концентрацию BDNF в гиппокампе, по сравнению с ОЭ самками с ХНУС, получавшими эсциталопрам или физиологический раствор, а также с Л/О самками с ХНУС ($p < 0,05$, рис. 3).

Результаты проведенного исследования показали, что сочетанное введение эсциталопрама и витамина D₃ ОЭ крысам с ХНУС более эффективно корректирует поведенческие нарушения, обусловленные моделированием ХНУС, полностью корректирует уровень витамина D₃ в сыворотке крови, а также на 23 % снижает уровень кортикостерона в сыворотке крови и на 29 %

повышает содержание BDNF в ткани гиппокампа, соответственно.

Существуют несколько гипотез возникновения депрессивных расстройств, включая моноаминовую, гиперактивность гипофизарно-адреналовой системы, нейротрофическую, ГАМКергическую и нейровоспалительную [4, 11]. Установлено, что витамин D₃ модулирует функциональную активность гипофизарно-адреналовой системы и продукцию нейротрофинов, включая BDNF [5 – 8]. Ранее, нами было показано, что введение одного витамина D₃ (5 мг/кг) без эсциталопрама восстанавливает уровень кортикостерона и BDNF у ОЭ самок с ХНУС [12, 13]. На основании результатов настоящего исследования можно предполагать, что витамин D₃ проявляет аддитивные эффекты к действию эсциталопрама на уровень кортикостерона и BDNF у ОЭ самок с ХНУС. Подобное влияние эсциталопрама и витамина D₃, по-видимому, приводит к более выраженному антидепрессивному эффекту ОЭ самок с ХНУС. Кроме того, известно, что существует взаимосвязь между BDNF с ядерным фактором NF-κB, принимающим участие в механизмах нейропластичности и нейровоспаления [4, 13]. В нашем предыдущем исследовании было найдено, что витамин D₃ снижает патологически повышенный уровень NF-κB/p65 экспрессию его гена в гиппокампе ОЭ самок с ХНУС [13]. По-видимому, витамин D₃ снижает уровень NF-κB/p65 в гиппокампе ОЭ самок с ХНУС, что также способствует повышению эффективности эсциталопрама.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что дополнительное назначение витамина D₃ (5 мг/кг, подкожно) к введению эсциталопрама (10 мг/кг, внутривенно) повышает способность эсциталопрама снижать уровень ангедонии и степень депрессивности у ОЭ крыс с ХНУС.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда в рамках проведенного исследование по гранту № 16-15-10053 (продление) "Изучение роли витамина D в патогенезе развития аффективных рас-

стройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. О. Федотова, С. Г. Пивина, А. В. Сушко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(12), 3 – 8 (2017); doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-12-3-8.2.
2. Ю. О. Федотова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(12), 26 – 33 (2018); doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-7-14.3. E. R.
3. Bertone-Johnson, S. I. Powers, L. Spangler, J. Larson, et al., *Am. J. Epidemiol.*, **176**(1), 1 – 13 (2012); doi: 10.1093/aje/kwr482.
4. M. S. Boulkrane, J. Fedotova, V. Kolodyaznaya, V. Micale, et al., *Curr. Neuropharmacol.*, (2019); doi: 10.2174/1570159X176661911081111120.
5. A. Caviedes, C. Lafourcade, C. Soto, U. Wyneken, *Cur. Pharmaceut. Design*, **23**(21), 3154 – 3163 (2017); doi: 10.2174/1381612823666170111141915.
6. G. C. DeLuca, S. M. Kimball, J. Kolasinski, S. V. Ramagopalan, et al., *Neurobiol. Appl. Neurobiol.*, **39**(5), 458 – 484 (2013); doi: 10.1111/nan.12020.
7. D. W. Eyles, T. H. Burne, J. J. McGrath *Front. Neuroendocrinol.*, **34**(1), 47 – 64 (2013); doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
8. J. Fedotova, S. Pivina, A. Suchko, *Nutrients*, **9**, 1 – 17 (2017); doi: 10.3390/nu9010028.
9. S.-H. Hong, J.-E. Lee, S.-M. An, Y. Y. Shin, et al., *Toxicol. Rev.*, **33**(1), 49 – 54 (2017).
10. N. Khoraminy, M. Tehrani-Doost, S. Jazayeri, A. Hosseini, et al., *Austr. New Zealand J. Psych.*, **47**(3), 271 – 327 (2012); doi: 10.1177/0004867412465022.
11. T. Kino, *Front Physiol.*, **6**, 230 (2015); doi:10.3389/fphys.2015.00230 PMID: 26347657.
12. A. Koshkina, T. Dudnichenko, D. Baranenko, J. Fedotova, et al., *Nutrients*, **11**(8), pii: E1726 (2019); doi: 10.3390/nu11081726.
13. A. Koshkina, O. Volkova, J. Fedotova, *Chapter in Book Vitamin D deficiency. Intech Open England* (2019); doi: 10.5772/intechopen.89357.
14. Y. Milaneschi, M. Shardell, A. M. Corsi, R. Vazzana, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**(7), 3225 – 3323 (2010); doi: 10.1210/jc.2010-0347.
15. R. P. Patrick, B. N. Ames, *FASEB J.*, **28**(6), 2398 – 2413 (2014); doi: 10.1096/fj.13-246546.

Поступила 05.12.19

INFLUENCE OF ESCITALOPRAM IN COMBINATION WITH VITAMIN D₃ ON DEPRESSION-LIKE BEHAVIOR AND BDNF LEVEL IN HIPPOCAMPUS OF OVARIECTOMIZED RATS

Yu. O. Fedotova^{1,2} and D. A. Baranenko²

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

² “Biotechnologies of the Third Millennium” International Research Center, ITMO University, Kronverkskii prosp. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

The present work was aimed to examine the antidepressant-like effects of escitalopram (10.0 mg/kg, i.p., once daily for 28 days) administered in combination with vitamin D₃ (5.0 mg/kg, s.c., once daily for 28 days) as manifested in the behavioral impairments induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS) over 4 weeks in the adult ovariectomized (OVX) rats with long-term estrogen deficiency (12 weeks post-ovariectomy period). The sucrose preference test (SPT) and forced swimming test (FST) were performed to evaluate the anhedonia state and depression-like behavior, respectively. The open-field test (OFT) was performed to measure the locomotor and exploratory activities, as well as grooming behavior deteriorations produced by CUMS in long-term OVX rats. Serum corticosterone/vitamin D₃ levels, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the serum/hippocampus homogenates were examined by the immune-enzyme analysis using rat-ELISA kits. The results showed that escitalopram plus Vitamin D₃ significantly (by 15 %, $p = 0.05$) decreased the anhedonia and depression-like states in the SPT and FST, respectively, reduced serum corticosterone levels by 23% ($p = 0.05$) and increased hippocampal BDNF levels in the hippocampus tissue by 29% ($p = 0.05$) in the long-term OVX rats with CUMS as compared to rats treated with escitalopram alone.

Keywords: escitalopram; vitamin D₃; depression; long-term ovariectomy; BDNF; rats.